

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

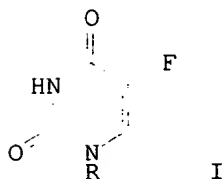
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

B21

08/464,274

L16 ANSWER 1 OF 3 CAPLUS COPYRIGHT 1996 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1985:166771 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 102:166771
 TITLE: 5-Fluorouracil derivs. as blood platelet
 aggregation and neoplasm inhibitors
 PATENT ASSIGNEE(S): Terumo Corp., Japan
 SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.
 CODEN: JKXXAF

	NUMBER	DATE
PATENT INFORMATION:	JP 59204175 A2	841119 Showa
APPLICATION INFORMATION:	JP 83-75427	830428
DOCUMENT TYPE:	Patent	
LANGUAGE:	Japanese	
GI		



AB The title compds. (I, R = alkenoyl) were prepd. Thus, stirring a mixt. of 5 mL (ClCH₂)₂, 361 mg 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid, 363 mg 2-chloro-1-methylpyridinium p-toluenesulfonate, 143 mg I (R = H), and 245 mg EtCN for 24 h gave 287 mg I (R = 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoyl), which showed 50% blood platelet aggregation inhibition in rabbits at 9 .times. 10⁻⁵ M and 64% life prolongation in mice transplanted with 106 Lewis lung **cancer** cells.

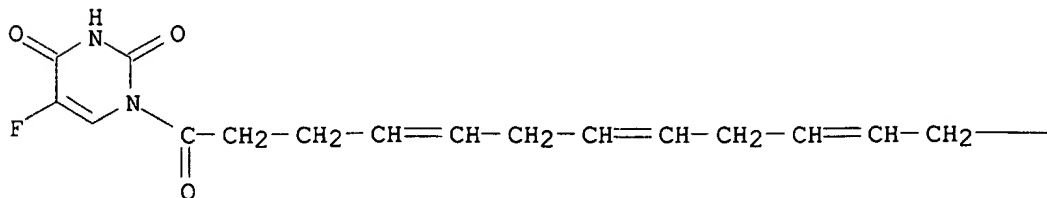
IT 95889-14-8P

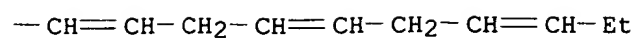
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); SPN (Synthetic preparation); BIOL (Biological study); PREP (Preparation) (prepn. and pharmacol. activity of)

RN 95889-14-8 CAPLUS

CN 2,4(1H,3H)-Pyrimidinedione, 5-fluoro-1-(1-oxo-4,7,10,13,16,19-docosahexaenyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)

PAGE 1-A





⑫ 公開特許公報 (A)

昭59-204175

⑪ Int. Cl.³

C 07 D 239/54

A 61 K 31/505

識別記号

ACB

ADU

庁内整理番号

6970-4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)11月19日

発明の数 3

審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 5-フルオロウラシル誘導体、それを用いた
血小板凝集阻止剤およびそれを用いたガン転
移予防剤

⑮ 特 願 昭58-75427

⑯ 出 願 昭58(1983)4月28日

⑰ 発 明 者 若林利生

多摩市永山5丁目30番地30-2

⑱ 発 明 者 新井潤一郎

調布市菊野台1丁目20番地の29

⑲ 発 明 者 片山肇

新潟市五十嵐一の町6495-1番
地

⑳ 出 願 人 テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番
1号

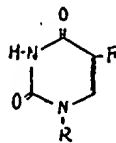
明 紙 書

1. 発明の名称

5-フルオロウラシル誘導体、
それを用いた血小板凝集阻止剤
およびそれを用いたガン転移予防剤

2. 特許請求の範囲

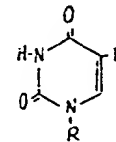
(1) 一般式



(式中Rはヘキサエン高級脂肪酸から誘導さ
れるアシル基である)で示される5-フルオロ
ウラシル誘導体。

(2) Rは4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサ
エン酸から誘導されたアシル基である特許請求
の範囲第1項記載の5-フルオロウラシル誘導
体。

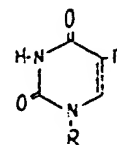
(3) 一般式



(式中Rはヘキサエン高級脂肪酸から誘導さ
れるアシル基である)で示される5-フルオロ
ウラシル誘導体を用いた血小板凝集阻止剤。

(4) Rは4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサ
エン酸から誘導されたアシル基である特許請求
の範囲第3項記載の5-フルオロウラシル誘導
体を用いた血小板凝集阻止剤。

(5) 一般式



(式中Rはヘキサエン高級脂肪酸から誘導さ
れるアシル基である)で示される5-フルオロ
ウラシル誘導体を用いたガン転移予防剤。

(6) Rは4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサ
エン酸から誘導されたアシル基である特許請求

の範囲第5項記載の5-フルオロウラシル誘導体を用いたガン転移予防剤。

3. 発明の詳細な説明

1. 発明の背景

技術分野

本発明は、5-フルオロウラシル誘導体、それを用いた血小板凝集阻止剤およびガン転移予防剤に関するものである。

本発明によつて提供される5-フルオロウラシル誘導体は新規化合物であつて、強力な血小板凝集阻止作用を有し、ガン転移予防剤として有用である。また抗癌剤としても有用なものである。

先行技術

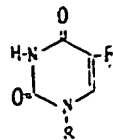
5-フルオロウラシルは優れた抗癌作用を有することが知られている。約4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸は、魚油中に多く含まれていることが報告されている。

本発明者等は5-フルオロウラシルのヘキサ

(式中Rはヘキサエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基である)で示される5-フルオロウラシル誘導体である。

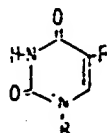
Rは4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸から誘導されたアシル基であることが望ましい。

また、本発明は、一般式



(式中Rはヘキサエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基である)で示される5-フルオロウラシル誘導体を用いた血小板凝集阻止剤である。

さらに、本発明は、一般式



エン高級脂肪酸ミドを合成し、その薬理活性を鋭意研究した結果、優れた血小板凝集抑制作用およびガン転移抑制作用を有することを知つた。

1. 発明の目的

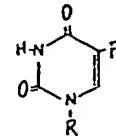
本発明は血小板凝集阻止剤およびガン転移予防剤として有用な新規な5-フルオロウラシル誘導体を提供することを目的とする。

本発明は特にガン転移予防剤として有用な5-フルオロウラシル誘導体を提供することを目的とする。また、本発明は抗癌剤として有用な5-フルオロウラシル誘導体を提供することを目的とする。

2. 発明の具体的説明

本発明の目的は以下に示す構成によつて達成される。

すなわち、本発明は一般式



(式中Rはヘキサエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基である)で示される5-フルオロウラシル誘導体を用いたガン転移予防剤である。

本発明によつて提供される前記一般式で示される5-フルオロウラシル誘導体において、Rの定義としてのヘキサエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基とは、炭素鎖中に6個のシス配置二重結合を有する高級脂肪酸から水酸基を除いた基を意味する。高級脂肪酸としては22~24個の炭素原子を有するものが好適である。

前記式で示される5-フルオロウラシル誘導体として最も好ましい化合物は、1-(4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサセノイル)-5-フルオロウラシルである。

本発明の前記式で示される化合物は、ヘキサエン高級脂肪酸と5-フルオロウラシルとを縮合剤の存在下で反応させるか、あるいはヘキサエン高級脂肪酸の反応誘導体と5-フルオロウラシルとを反応させることによつて得られる。縮合剤の例としては、2-クロロ-1-メチル

ビリジニウム p-トルエンスルホン酸塩および 2-ブromo-1-メチルビリジニウムアイオダイド等が挙げられる。ヘキサエン酸は致癌防癌の反応性誘導体としては酸塩化物、N-ヒドロキシ²タシン²インドのエステル体等が挙げられる。

本発明の5-フルオロウラシル誘導体は血小板凝集阻止作用を有するという特徴を有する。また、本発明の5-フルオロウラシル誘導体はガン転位予防剤あるいは製ガン剤として使用でき、投与量は症状により異なるが成人1日投与0.1~5gであり、必要により1~3回投与する。投与方法は経口投与あるいは静注、皮下注のいずれかの投与方法から適宜選択される。

本発明の化合物は適宜の方法で製剤担体あるいは賦形剤と混合され、錠剤、散剤、カプセル剤、粒剤等に製剤化され、担体あるいは賦形剤の例としては炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、とうもろこしでんぷん、馬鈴薯でんぷん、砂糖、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグ

ネシウム、アラビアゴム等があげられる。錠剤は常法に従ってコーティングしてもよい。本発明の化合物は、上記の固形剤の他に、油性賦剤、シロップのような液剤とすることもできる。

本発明の化合物は、分子中に6個の二重結合を有するので、安定化剤として α -トコフェロール、 α -トコトリエノール等を配合させることもできる。あるいは本発明の化合物をサイロデキストリンで包接して安定化させることができる。

次に実施例および試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例

アルゴン気流下、無水1,2-ジクロロエタン(5ml)に4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン酸(361mg)を溶解し、2-クロロ-1-メチルビリジニウム p-トルエンスルホン酸塩(363mg)、5-フルオロウラシル(143mg)、トリエチルアミン(245mg)を順番に加え、室温にて24時間撹拌する。

反応液を蒸留した後、n-ペンタン(10ml)、水(5ml)を加えて撹拌する。ついで、0.5N-酢酸でpHを約4とし、n-ペンタンで抽出する。n-ペンタン層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥する。抽出液を減圧転固して得られる残渣をセファデックス(Sephadex) LH-20(30g)を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン溶出部から、1-(4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサノイル)-5-フルオロウラシル(287mg, 59%)が得られた。このものの物理化学的データは下記の通りである。

$IR(CHCl_3)_{max} cm^{-1}$: 1725, 1680, 1325, 1260
 $NMR(CDCl_3) \delta(ppm)$: 0.97(3H, t, J=7.4Hz), 3.20(2H, t, J=7.1Hz), 5.38(12H, m, オレフィンプロトン)

試験例

血小板凝集抑制作用

3.8%クエン酸ナトリウム溶液(1容)を入

れた注射器を用いてウサギ頭動脈より9容の血液を採取する。該血液より遠心分離し、血小板に富む血漿(PRP: 50万個/ μL)を得る。250 μL の該PRPをキュベットに入れ、37℃恒温槽で2分間加温し、1-(4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサノイル)-5-フルオロウラシルの溶液[$1.4 \times 10^{-2} M$ エタノール溶液をトリス緩衝等張食塩水溶液-生理食塩水(1:3)で希釈]20 μL を加えて3分間インキュベートとした後、凝集惹起剤であるアラキドン酸(100 μM)10 μL を加え、血小板凝集を測定した。アラキドン酸によつて誘起される血小板凝集に対する1-(4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサノイル)-5-フルオロウラシルの50%抑制濃度は $9 \times 10^{-5} M$ であつた。

癌転移防止効果試験

ルイス肺癌細胞 10^6 個を生理食塩水で希釈し、生後5週令のBDF₁マウス皮下に接種する対照群、実験群として6~8匹のマウスを用

いる。移植24時間後より100mg/kgの1-(4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサノイル)-5-フルオロウラシルの0.5%CMC懸濁液を5日連続経口投与する。効果の判定は対照群に対する生存延長率で行った。結果は、64%延長であつた。

生存延長率(ILS%)

$$= \frac{\text{投与群の平均生存日数} - \text{対照群の平均生存日数}}{\text{対照群の平均生存日数}} \times 100$$

N. 発明の作用効果

本発明によれば、ガン転移予防効果および制ガン効果を有する5-フルオロウラシル誘導体が提供される。

本発明の上記化合物は、アラキドン酸によつて誘起される血小板凝集作用を著明に抑制する。またガン細胞を移植したマウスに上記化合物を投与したところガンの転移が抑制されており、かつガン細胞が萎縮していた。これには血小板

の凝集作用が関与しているものと考えられる。さらに、本発明の化合物は5-フルオロウラシルのバイオアベイフビリティ、特に腸管吸収率を向上させるので、優れた新ガン剤として使用される。

さらに本発明により、上記5-フルオロウラシル誘導体の製造方法が提供される。

また、本発明の化合物の上記試験において、特に毒性によるとみられる異常は観察されなかつた。

出願人 テルモ株式会社